



TITLE:

# サルコイドーシスを原疾患とする慢性腎不全に対して生体腎移植を施行した1例

AUTHOR(S):

武田, 将司; 小林, 恭; 住吉, 真治; 大久保, 和俊; 根来, 宏光; 宮田, 仁美; 寺田, 直樹; ... 神波, 大己; 吉村, 耕治; 小川, 修

CITATION:

武田, 将司 ...[et al]. サルコイドーシスを原疾患とする慢性腎不全に対して生体腎移植を施行した1例. 泌尿器科紀要 2014, 60(7): 319-322

ISSUE DATE:

2014-07

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/189462>

RIGHT:

許諾条件により本文は2015/08/01に公開

## サルコイドーシスを原疾患とする慢性腎不全に 対して生体腎移植を施行した 1 例

武田 将司<sup>1</sup>, 小林 恭<sup>1</sup>, 住吉 真治<sup>2</sup>, 大久保和俊<sup>1</sup>  
根来 宏光<sup>1</sup>, 宮田 仁美<sup>3</sup>, 寺田 直樹<sup>1</sup>, 杉野 善雄<sup>1</sup>  
山崎 俊成<sup>1</sup>, 松井 喜之<sup>1</sup>, 井上 貴博<sup>1</sup>, 神波 大己<sup>1</sup>  
吉村 耕治<sup>1</sup>, 小川 修<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京都大学医学部附属病院泌尿器科, <sup>2</sup>京都大学医学部附属病院臨床病理診断科

<sup>3</sup>京都大学医学部附属病院腎臓内科

## A CASE OF SUCCESSFUL LIVING RELATED RENAL TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH END-STAGE RENAL DISEASE RESULTING FROM SARCOIDOSIS

Masashi TAKEDA<sup>1</sup>, Takashi KOBAYASHI<sup>1</sup>, Shinji SUMIYOSHI<sup>2</sup>, Kazutoshi OKUBO<sup>1</sup>,  
Hiromitsu NEGORO<sup>1</sup>, Hitomi MIYATA<sup>3</sup>, Naoki TERADA<sup>1</sup>, Yoshio SUGINO<sup>1</sup>,  
Toshinari YAMASAKI<sup>1</sup>, Yoshiyuki MATSUI<sup>1</sup>, Takahiro INOUE<sup>1</sup>, Tomomi KAMBA<sup>1</sup>,  
Koji YOSHIMURA<sup>1</sup> and Osamu OGAWA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Kyoto University Graduate School of Medicine

<sup>2</sup>The Department of Diagnostic Pathology, Kyoto University Graduate School of Medicine

<sup>3</sup>The Department of Nephrology, Kyoto University Graduate School of Medicine

We report a case in a 44-year-old man with known past history of sarcoidosis associated with uveitis that was first diagnosed when he was 20 years old. He developed renal dysfunction 6 years after the diagnosis of sarcoidosis. At that time, a renal biopsy revealed non-necrotizing granulomatous interstitial nephritis, typical findings of renal involvement of sarcoidosis. Despite corticosteroid therapy administered soon after the biopsy, the renal dysfunction gradually progressed to end-stage renal disease. The patient underwent kidney transplantation from a living donor and the renal graft has been functioning well with no evidence of recurrence 10 months postoperatively, and with a serum creatinine level between 1.2 and 1.5 mg/dl.

(Hinyokika Kyo 60 : 319-322, 2014)

**Key words :** Living donor kidney transplantation, Sarcoidosis

### 緒 言

サルコイドーシスは非乾酪性肉芽腫を特徴とする原因不明の全身性疾患で、本邦での剖検から約26%に腎病変を伴うという報告がある<sup>1)</sup>が、慢性腎不全の原因としてサルコイドーシスが占める割合は3%未満とされており<sup>2)</sup>、末期腎不全となる症例は非常に稀とされている<sup>3)</sup>。今回われわれはサルコイドーシスに伴う肉芽腫性間質性腎炎を原疾患とする末期腎不全症例に対する腎移植を経験したので若干の文献的考察を加えてこれを報告する。

### 症 例

患 者 : 44歳, 男性

現病歴 : 1989年6月から霧視を自覚, 1990年6月から他院を受診し顔面神経麻痺とブドウ膜炎を指摘されサルコイドーシスと診断, methylprednisolone (mPSL)

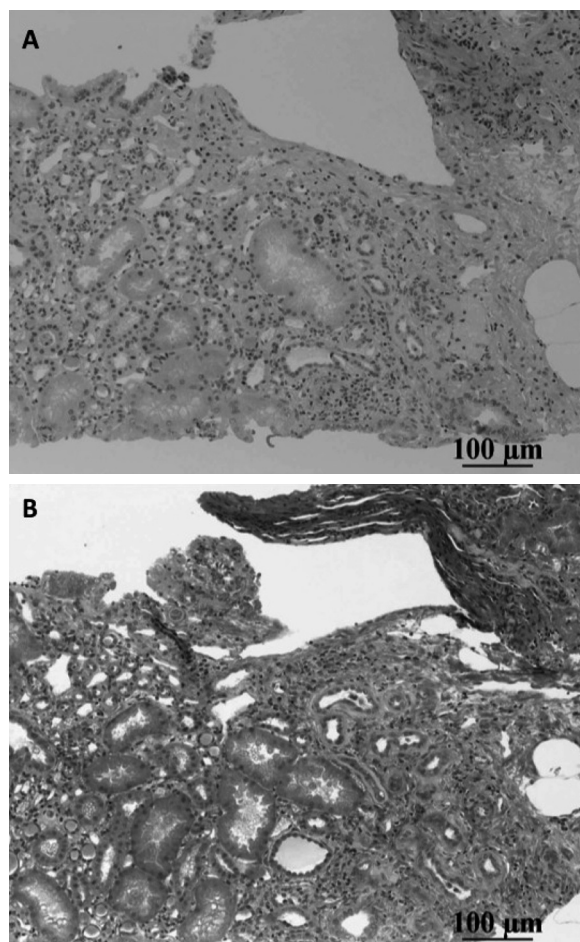
点滴静注にて症状の軽快を認めていた。

1996年9月に腎機能障害 (Cre 1.4 mg/dl) を認めたため他院で腎生検を施行され、サルコイドーシスに伴う肉芽腫性間質性腎炎と診断された。PSL 60 mg 内服加療を開始により Cre 1.3 mg/dl 前後に安定していた。

その後 PSL は漸減, 2003年に中止されていたが, 2005年8月頃より徐々に Cre 上昇し2007年1月には2.2 mg/dl 程度となったため当院腎臓内科で腎生検を施行された (Fig. 1)。間質性腎炎と診断され PSL 20 mg を再開されたが、腎機能は徐々に低下し2013年2月には Cre 6.5 mg/dl と末期腎不全の診断となり姉をドナーとする先行的生体腎移植を希望され当科紹介となった。

既往歴 : 20歳時 サルコイドーシス

34歳時 静脈血栓症・肺梗塞 (ステロイドの長期内服による血栓傾向のためと考えられた。)



**Fig. 1.** Microphotography of hematoxylin and eosine stain (A) and Masson's trichrome stain (B) on renal biopsy specimen shows interstitial fibrosis, focal tubular atrophy and mild lymphocytic infiltration.

検査所見：WBC；7,700/ $\mu$ l, HB；11.3 g/dl, PLT； $28.5 \times 10^4$ / $\mu$ l, BUN 68 mg/dl, Cre；6.94 mg/dl, UA 8.2 mg/dl, Ca 7.6 mg/dl, IP 5.1 mg/dl

その他血液・生化学検査には異常所見を認めなかった。

血液型：A型 Rh (+)

HLA タイピング：2 ミスマッチ

リンパ球クロスマッチ試験：リンパ球細胞傷害試験 (LCT), 抗ヒトグロブリン加リンパ球細胞傷害試験 (AHG-LCT), フローサイトメトリーのいずれも陰性 HSV IgG (-), CMV IgG (-)

CT：縦隔、両側肺門リンパ節腫大、石灰化を認める。両腎は萎縮している。

入院後経過：手術 5 日前、免疫抑制剤 (Tac 7.0 mg/day・目標 trough 濃度 10~12 ng/ml, MMF 2,000 mg/day) の内服を開始した。ステロイド投与による血栓症再発に備え IVC フィルター留置した。

3月12日に姉 (血液型：O型 Rh+) をドナーとする ABO 不一致適合生体腎移植術を行った。術直後

から利尿を得られ術翌日には Cre 3.76 mg/dl, 術後 2 日目には 1.94 mg/dl, 術後 4 日目には 1.42 mg/dl まで低下を認めた。以後, Cre 1.4 mg/dl 前後で推移し術後 28 日目に退院となった (Fig. 2)。

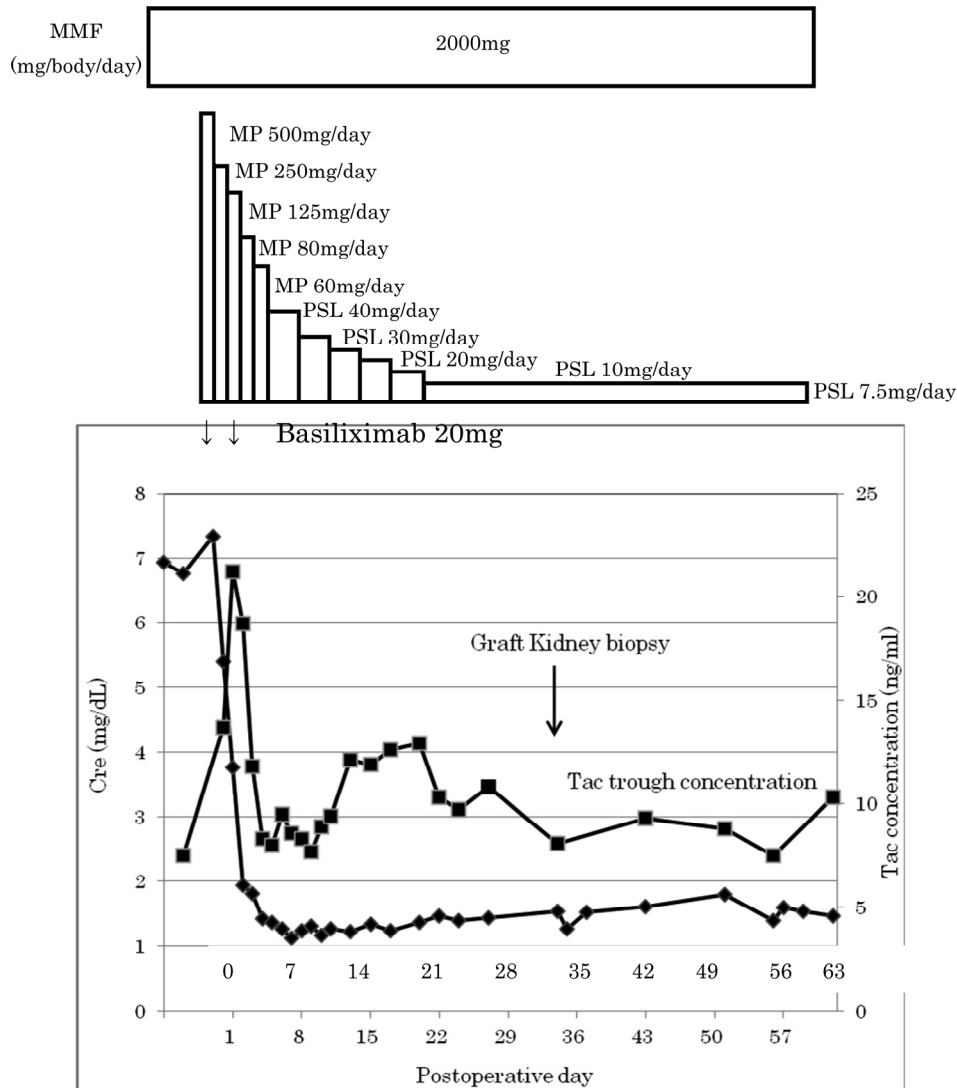
術後 35 日目, Cre 1.54 mg/dl とやや上昇を認めた。タクロリムスの血中濃度は 8.1 ng/ml であった。浮腫と移植腎の圧痛も認めたため移植腎生検を行ったが、拒絶反応を疑う所見は認めずサルコイドーシスの再発所見も認めなかった。腎機能も Cre 1.5 mg/dl 前後で安定したため退院、経過観察としたが、それ以後も腎機能の増悪は認めておらず、術後 10 カ月現在移植腎機能は良好である。

## 考 察

サルコイドーシスによる腎機能障害の機序としては、①カルシウム代謝異常、②糸球体病変、③肉芽腫性間質性腎炎が考えられている。カルシウム代謝異常 (高 Ca 血症、高 Ca 尿症) では腎石灰化、尿路結石症、尿細管障害により腎機能障害が生じ、糸球体病変では免疫グロブリンや補体の沈着に伴って膜性腎症、巣状分節状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎などを呈する<sup>4)</sup>。これに対して肉芽腫性間質性腎炎では腎の間質領域に直接非乾酪性肉芽腫が形成され腎機能障害を惹起するとされておりステロイド治療の有効性が報告されているが、過去の報告ではステロイド治療後に腎機能障害が残存する症例に対して 2 回目の腎生検を行ったところ最初は肉芽腫主体であったものが線維性変化に置き換わって腎不全が遷延したというものもみられる<sup>4)</sup>。本症例においても腎移植の 5 年前に行った生検標本には、前医で指摘されていた非乾酪性肉芽腫は認めず尿細管の萎縮と間質の線維化が指摘されていた。このことからステロイド治療により肉芽腫性変化は改善したが間質の線維化が改善しなかったために腎機能障害が進行したものと推測される。

本邦ではサルコイドーシスによる肉芽腫性間質性腎炎を発症し慢性腎不全に至った症例報告、透析導入に至った症例報告は散見される<sup>5-7)</sup>ものの生体腎移植に至った症例は、われわれの検索しうる限りでは認めず、本症例が初めてであると考えられた。

他方、海外ではサルコイドーシスを原疾患とする末期腎不全に対して腎移植を行ったとする報告がみられる。Aouizerate らはフランスでのサルコイドーシス患者 18 名に対する腎移植の成績を報告している<sup>8)</sup>。それによるとサルコイドーシスに起因しない末期腎不全に対する腎移植症例では 8 例中 1 例にサルコイドーシスの再発を認めたのに対し、サルコイドーシスに起因する腎疾患による末期腎不全に対する腎移植症例では 10 例中 4 例にサルコイドーシスの再発を認め、そのうち 3 例に移植腎へのサルコイドーシス再発を認めた。再



**Fig. 2.** Dose of immunosuppressants and serum creatinine (Cre) levels in the present case in the perioperative period. MP; methylprednisolone, PSL; prednisolone.

発を認めた5例のうち4例が18カ月以内の再発であり腎移植からサルコイドーシス再発までの期間の中央値は13カ月であった。すべての症例がプレドニゾロン 5 mg を内服中の再発であった。移植腎へのサルコイドーシス再発を認めた3例のうち2例は急性腎不全の臨床像を呈したが、残りの1例は無症状で腎移植から6カ月後のプロトコル生検にて再発を指摘された。再発後はステロイド増量が行われているが、1例で腎機能の改善を認めたものの、1例で腎機能障害が遷延し1例で肺塞栓による死亡を認めた。その他は症例報告を散見するのみであった。

サルコイドーシスの移植腎への再発率はまだ明らかにされていないが、腎移植を忌避すべきであると考えるほど高率ではないと判断したうえで本症例に対して腎移植を施行し、術後10カ月現在、腎機能は良好に経過している。その一方、本症例で腎不全に至る原疾患がサルコイドーシスに伴う肉芽腫性間質性腎炎であったことから考えると、今後もサルコイドーシスが再発

し移植腎機能障害を生ずる可能性は相応に考えられるため今後も厳重に経過観察していく必要がある。今後、症例の蓄積によりサルコイドーシスの移植腎への再発率や移植腎機能障害のリスクが明らかにされることが待たれる。

本症例における移植後の免疫抑制療法については、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会のサルコイドーシス治療に関する見解—2003によれば、病状が寛解したのち、プレドニゾロン 5~10 mg/日 を維持量としており、移植後の維持免疫抑制療法における内服量と大きく変わらないことから、病状が安定していれば通常の免疫抑制療法で経過観察可能と考えられる。ただし、プレドニゾロン 15 mg/日 になった時点での再発が多いとの記載もあり減量中は注意が必要と考えられる。

また、再発後、間質の線維化が進行してからでは腎機能予後は不良と考えられるため無症状での早期診断が重要ではあるが、現時点では無症状の症例に対して

腎生検の回数を増やしたり生検本数を増やしたりすることがサルコイドーシス再発の早期発見につながるかは不明である。生検のタイミングについては、Aouizerate らの報告で移植腎への再発の多くが18カ月以内の比較的早期に見られることを考えると、当科で現在行っている移植後3カ月、1年、3年でのプロトコール生検で臨床症状の認めない再発であっても適切な時期に発見できる可能性は高いと考えられる。

## 結 語

サルコイドーシスを原疾患とする末期腎不全に対して生体腎移植を施行した1例を経験した。サルコイドーシスによる間質性腎炎が遷延した場合、末期腎不全に至る可能性があり注意が必要である。また、移植腎へのサルコイドーシス再発のリスクも相応に存在すると考えられ、移植後も厳重な経過観察が必要であると考えられた。

## 文 献

- 1) 猪尾昌之, 垂水禧直, 越智達正, ほか: 肉芽腫性間質性腎炎による腎不全で発症したサルコイドーシスの1例. 日臨免疫会誌 **18**: 556-572, 1995
- 2) Sadek BH, Sqalli Z, Al Hamany Z, et al.: [Renal failure in sarcoidosis]. Rev Pneumol Clin **67**: 342-346, 2011
- 3) Ikeda A, Nagai S, Kitaichi M, et al.: Sarcoidosis with granulomatous interstitial nephritis: report of three cases. Int Med **40**: 241-245, 2001
- 4) 神宮浩之, 生島壮一郎, 坂本 徹, ほか: 肺病変自然軽快中に肉芽腫性間質性腎炎による腎障害が進行したサルコイドーシスの1例. 日サルコイドーシス会誌 **26**: 57-62, 2006
- 5) 奥野綾子, 北村 洋, 岡崎能久, ほか: 肉芽腫性間質性腎炎により腎不全を呈したサルコイドーシスの2例. 日透析医会誌 (1340-3451): 1018, 2003
- 6) 川田真宏, 乳原善文, 澤 直樹, ほか: 肉芽腫性病変が尿細管間質型から血管障害型へと推移し腎不全へ進展したサルコイドーシスの1例. 日腎臓病学会誌 (0385-2385) **6**: 702, 2010
- 7) 増田作栄, 小野 淳, 友利浩司, ほか: 肉芽腫性間質性腎炎により末期腎不全に至り, サルコイドーシスとシェーグレン症候群の合併が疑われた1例. 日内会関東会 **593**: 46, 2012
- 8) Aouizerate J, Matignon M, Kamar N, et al.: Renal transplantation in patients with sarcoidosis: a French multicenter study. Clin J Am Soc Nephrol **5**: 2101-2108, 2010

(Received on January 16, 2014)  
(Accepted on March 12, 2014)